

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 3443985 A1

⑤1 Int. Cl. 4:  
**A61 K 33/30**  
A 61 K 31/315  
A 61 K 31/19

②1 Aktenzeichen: P 34 43 985.4  
②2 Anmeldetag: 1. 12. 84  
④3 Offenlegungstag: 5. 6. 86

*Benötigt werden:*

DE 3443985 A1

⑦1 Anmelder:  
Robugen GmbH Pharmazeutische Fabrik, 7300  
Esslingen, DE

⑦2 Erfinder:  
Mauz, Ernst, 7300 Esslingen, DE

⑤4 Arzneimittelzubereitungen gegen mykotische und bakterielle Infektionen mit einem Gehalt an Wirkstoffen, welche Zink in ionisierter Form freisetzen

Gegenstand der Erfindung sind neue antibakteriell und antimykotisch wirksame, topisch anwendbare Arzneimittelzubereitungen, welche bei guter Wirksamkeit keine Nebenwirkungen haben, keine resistenten Keime bilden, gut verträglich und trotzdem preisgünstig herstellbar sind. Das wirksame Prinzip sind Zinkionen, welche am Wirkungsort aus den in der Arzneimittelzubereitung enthaltenen löslichen Zinksalzen, wie z. B. Zinksulfat, Zinkglukonat, Zinkacetat, Zinkchlorid u. a., kontinuierlich freigesetzt werden. Die Mittel dienen zur topischen Anwendung an der Haut und den Schleimhäuten und werden in Form von Gelen, Salben, Sprays, Emulsionen, Lösungen und Pasten eingesetzt.

DE 3443985 A1

Patentansprüche

5

1. Arzneimittelzubereitungen gegen mykotische und bakterielle Infektionen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoffe Zinkverbindungen enthalten.
2. Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zinkverbindungen das Zink in ionisierter Form am Wirkungsort freisetzen.
3. Arzneimittelzubereitungen, in welchen als Zinkverbindungen nach Anspruch 2 bevorzugt Zinksulfat und Zinkglukonat in einem Konzentrationsbereich von 0,05 % bis 5 % enthalten sind, vorzugsweise jedoch 0,5 - 2 %.
4. Arzneimittelzubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Salben, Cremes, Gelen, Emulsionen, Puder, Lösungen, Sprays und Salbenstiften lokal an der Haut und an den Schleimhäuten appliziert werden können.
5. Arzneimittelzubereitungen gemäß Ansprüchen 1 bis 4, welche erhalten werden durch die erfindungsgemäße Kombination der Wirkstoffe mit pharmazeutisch üblichen verträglichen Hilfs-, Zusatz- und/oder Trägerstoffen.

35

-2-

5      ROBUGEN GMBH  
Pharmazeutische Fabrik  
Postfach 266  
7300 Esslingen

10

15      Arzneimittelzubereitungen gegen mykotische und  
bakterielle Infektionen mit einem Gehalt an Wirk-  
stoffen, welche Zink in ionisierter Form frei-  
setzen.

5     Arzneimittelzubereitungen gegen mykotische und  
bakterielle Infektionen mit einem Gehalt an Wirk-  
stoffen, welche Zink in ionisierter Form frei-  
setzen

---

10    Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittel-  
zubereitungen zur Behandlung von mykotischen und bak-  
teriellen Infektionen. Die darin enthaltenen Wirkstof-  
fe setzen Zinkionen bei lokaler Anwendung an der Haut  
und an den Schleimhäuten gezielt frei.

15    Die neuen Mittel sollen dort zur Anwendung kommen, wo  
herkömmliche antimykotische und antibakterielle Arznei-  
mittel versagen, z.B. durch Resistenzentwicklung der  
Mikroorganismen, oder wo eine Applikation der Mittel  
20    nicht angezeigt ist wegen zu starker Nebenwirkungen  
oder wegen Überempfindlicher Reaktionen der Patienten.

25    Es ist bekannt, daß die meisten antimykotisch und anti-  
bakteriell wirksamen Mittel teilweise schon nach kurzer  
Zeit ihre Wirkung verlieren, weil die Mikroorganismen  
Abwehrreaktionen gegen diese Mittel entwickeln können.  
Wirkstoffe, welche nicht inaktiviert werden, sind häu-  
fig nur bedingt anwendbar, da sie bei einer wirksamen  
Dosierung gegen die Mikroorganismen bereits toxische  
30    oder allergische Reaktionen im Patienten auslösen. Bei  
einer längeren Behandlungsdauer muß sogar mit einer  
chronischen Vergiftung und mit irreversiblen Schäden  
gerechnet werden.

5 Weiterhin ist bekannt, daß bei der Behandlung von  
Bakterieninfektionen die Bakterien beseitigt werden,  
gleichzeitig sich jedoch eine meist nur schwer heil-  
bare Pilzinfektion ausbreiten kann. Außerdem treten  
10 seit einiger Zeit Pilzinfektionen immer häufiger auf,  
während bakterielle Infektionen durch die modernen An-  
tibiotika, wenn auch mit gewissen Einschränkungen, an  
Gefährlichkeit einiges verloren haben.

15 Bei Erkrankungen der Haut und der Schleimhäute, wel-  
che häufig auch von Infektionen begleitet sind, werden  
schon seit erdenklicher Zeit mit Erfolg Zinkverbindun-  
gen zur Heilung verwendet. Besonders bewährt hat sich  
Zinkoxid in Salben, Cremes, Suspensionen u.a. pharma-  
zeutischen Zubereitungen. Eine ausgeprägte antibakte-  
rielle und antimykotische Wirkung von Zinkoxid wurde  
20 jedoch nie festgestellt. Der Grund dafür liegt in der  
geringen Löslichkeit des Zinkoxids in den Arzneimit-  
telzubereitungen, bzw. in physiologischen Flüssigkei-  
ten, wie z.B. Wundsekret.

25 Der Erfindung lag nun die Aufgabe zugrunde, pharmazeu-  
tische Zubereitungen zu entwickeln, welche lösliche  
Zinkverbindungen enthalten, aus welcher Zinkionen in  
ausreichender Konzentration bei lokaler Anwendung am  
Wirkungsort freigesetzt werden. Die Zinkionen frei-  
30 setzenden Verbindungen sollten auf ihre antibakteriel-  
len und ganz besonders auf ihre antimykotischen Eigen-  
schaften untersucht werden. Durch die besondere Art  
der pharmazeutischen Zubereitung sollten die Verbin-  
dungen am Wirkungsort eine möglichst starke Wirkung  
35 auf Bakterien und besonders auf Pilze ausüben, eine  
Resistenzentwicklung ausschließen, möglichst keine Ne-  
benwirkungen haben und gut verträglich sein.

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß zur  
5 Lösung der gestellten Aufgabe sich ganz besonders gut  
Zinksalze eignen wie z.B. Zinksulfat, Zinkacetat, Zink-  
glukonat, Zinkchlorid und andere lösliche Zinkverbin-  
dungen. Von den erwähnten Verbindungen haben sich ganz  
besonders Zinksulfat und Zinkglukonat als vorteilhaft  
10 erwiesen. Sie haben eine antivirale Wirkung  
(DE-05 27 15 711 und DE-05 34 31 727), eine antibakte-  
rielle und antimykotische Wirkung wurde bisher jedoch  
noch nicht beschrieben. Umso Überraschender war die  
Entdeckung, daß Zinkverbindungen stark antibakteriell  
15 und besonders stark antimykotisch wirken.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzusammensetzungen,  
welche Zinksalze als aktiven Wirkstoff enthalten, kön-  
nen in Form von Pulver, Puder, Suspensionen, Lösungen,  
20 Emulsionen, Sprays oder auch als Salben, Gele, Salben-  
stifte und Pasten konfektioniert und in dieser Form  
lokal an der Haut und den Schleimhäuten angewandt wer-  
den.

25 Diese Arzneimittelzubereitungen lassen sich in pharma-  
zeutisch üblicher Weise durch Kombination des aktiven  
Wirkstoffes mit pharmazeutisch verträglichen Zusatz-  
stoffen formulieren. Solche Zusatzstoffe können wäss-  
rige oder nicht-wässrige Lösungsmittel, Trägerstoffe,  
30 Suspensions-, Dispersions- und Benetzungsmittel und  
dergleichen dem Fachmann bekannte Exzipientien sein.  
Die Arzneimittelformulierungen können auch beliebige  
geeignete Additive, gewünschten- oder erforderlichen-  
falls Farbstoffe, Parfums oder dergleichen Beigaben  
35 enthalten.

- 5 Eine besonders geeignete Arzneimittelzusammensetzung, sowohl für die Konfektionierung und Haltbarkeit, als auch für die Anwendung und Wirkung, erhält man durch eine Formulierung aus Zinksulfat und einem Methylhydroxyethyl-cellulose-Gel (Tylose MH 4000 p, Firma Hoechst). Diese eine Zusammensetzung soll jedoch den
- 10 Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. Außer Zinksulfat können auch andere Zinksalze, wie z.B. Zinkchlorid, Zinkacetat und Zinkglukonat verwendet werden. Die Wirkstoffe können nicht nur in einem
- 15 Gel, sondern auch in Salben, Cremes, Emulsionen, Lösungen, Pasten, Puder, Salbenstiften und Suspensionen zusammen mit pharmazeutisch üblichen und geeigneten Zusatz- und Trägerstoffen lokal an der Haut und an den Schleimhäuten angewandt werden.
- 20 Wie mikrobiologische Untersuchungen gezeigt haben, wirken die Zinksalze bereits in einer Konzentration von 0,05 % deutlich hemmend auf Pilze und Bakterien, ab einer Konzentration von 0,5 % an aufwärts deutlich abtötend auf Mikroorganismen, besonders auch auf Der-
- 25 matophyten. Versuche am Menschen ergaben, daß die Zinksalze in der erfindungsgemäßen Arzneimittelzusammensetzung an empfindlichen Schleimhäuten bis zu einer Konzentration von 2 %, an der Haut bis zu 5 % reizlos und ohne Nebenwirkungen gut vertragen werden.
- 30 Zur Ermittlung des Wirkungsspektrums und der minimalen Hemmkonzentrationen wurden Plattentests und Untersuchungen in flüssigen Nährmedien mit verschiedenen Bak-
- 35 terien und Pilzen, besonders auch Dermatophyten durchgeführt.

5 In einem Plattentest wurden 2 %ige Zinksalzlösungen  
an folgenden Mikroorganismen geprüft:

<u>Bakterien:</u>	<u>Pilze (Dermatophyten):</u>
Escherichia coli	Candida albicans
Staphylococcus aureus	Candida tropicalis
10 Bacillus subtilis	Microsporum gypseum
	Scopulariopsis breviculis
	Rhodotorula

15 Die Lösungen zeigten bei Bakterien und Pilzen eine  
hervorragende Hemmwirkung.

In einer weiteren Testreihe wurden Zinksalzlösungen  
unterschiedlicher Konzentration bis herab auf 0,05%ig  
an folgenden Mikroorganismen geprüft:

20	Asperigillus niger
	Candida tropicalis
	Zygorrhynchus moelleri
	Penicillium chrysogenum
25	Schizophyllum commune
	Neurospora crassa
	Saccharomyces cerevisiae

30 Bei einer Konzentration von 0,05 % war eine beginnende  
Hemmung deutlich erkennbar, bei 0,5 % zeigte sich eine  
starke Hemmung, und bei noch höheren Konzentrationen  
erfolgte eine Abtötung der Pilze.

35 Die mit den erfindungsgemäßen Arzneimittelzusammen-  
setzungen erzielten Vorteile bestehen insbesondere  
darin, daß aufgrund der besonderen Zusammensetzung der  
Mittel die zum Teil starke Ätzwirkung einiger Zinksal-



5 ze so weit abgeschwächt und gemildert wird, daß am  
Wirkungsort für eine biozide Wirkung eine genügend  
hohe Zinkionenkonzentration vorliegt, jedoch keine  
ätzende Wirkung mehr feststellbar ist. Die für die  
10 biozide Wirkung eigentlich verantwortlichen Zinkionen  
werden aus der Arzneimittelmittelzusammensetzung kontinuierlich  
abgegeben, sodaß eine lokale Überkonzentration  
und damit Ätzwirkung vermieden wird.

15 Da die erfindungsgemäßen Arzneimittel sowohl gegen  
Bakterien als auch gegen Pilze wirksam sind, wird eine  
einseitige Verschiebung des biologischen Gleichge-  
wichts zwischen Bakterien und Pilzen zugunsten der  
Pilze verhindert. Dies ist ein weiterer großer Vor-  
20 teil der Erfindung gegenüber herkömmlichen antibio-  
tisch wirksamen Mitteln, welche zwar die Bakterien ab-  
töten, die Pilze jedoch nicht angreifen. Soweit ist  
die Aufgabenstellung in hervorragender Weise gelöst  
worden.

25 Die neuen Arzneimittelmittelzusammensetzungen zeigen eine  
gute Wirkung gegen Pilze und Bakterien, eine Resistenz-  
bildung ist ausgeschlossen, Nebenwirkungen sind nicht  
bekannt. Die Mittel werden gut vertragen und sind in  
der Herstellung sehr preisgünstig, da anstatt teurer  
30 Antibiotika die billigen Zinksalze verwendet werden  
können.

35 In den folgenden Beispielen sind mit Zinksulfat ver-  
schiedene Arzneimittelmittelzusammensetzungen demonstriert.  
Dadurch soll jedoch der Umfang der Erfindung in keiner  
Weise beschränkt werden, da an Stelle von Zinksulfat  
auch andere Zinksalze genauso verwendet werden können.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 8 -

- 9.

Beispiel 1:

5

<u>Gel:</u>	ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	1,0 g
	Carboxymethylcellulose	2,5 g
	Benzalkoniumchlorid	0,01 g
	gereinigtes Wasser	96,49 g

10

Beispiel 2:

<u>Lösung:</u>	ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	1,0 g
	Benzalkoniumchlorid	0,01 g
	Gereinigtes Wasser	98,99 g

15

Beispiel 3:

<u>Creme:</u>	Zinksulfat·7H <sub>2</sub> O	1,0 g
	Polyäthylenglykol 400	60,0 g
	Polyäthylenglykol 4000	39,0 g

20

Beispiel 4:

<u>Salbe:</u>	Zinksulfat·7H <sub>2</sub> O	1,0 g
	Vasel. alb.	99,0 g

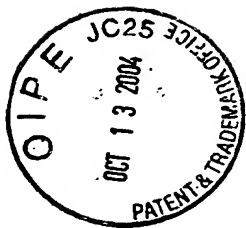
25

Beispiel 5:

<u>Spray:</u>	Zinksulfat·7H <sub>2</sub> O	2,0 g
	Edetinsäure,	
	Dinatriumsalz·2H <sub>2</sub> O	0,01 g
	Wasser	97,8 g

30

35



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**